

Année 1929

THÈSE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

RENÉ GUILLERMOU

Né le 6 Juin 1905

à SAINT-LAZARRE (DORDOGNE)

**L'Association Calcium Théobromine
dans le Traitement des Œdèmes
des Cardiaques et des Cardio-Rénaux**

Le Président : M^r LÖEPER

IMPRIMERIE MOUYSSSET

203, Rue d'Alésia, 203

PARIS

—
1929

Année 1929

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

RENÉ GUILLERMOU

Né le 6 Juin 1905

à SAINT-LAZARRE (DORDOGNE)

**L'Association Calcium Théobromine
dans le Traitement des Œdèmes
des Cardiaques et des Cardio-Rénaux**

IMPRIMERIE MOUYSET

203, Rue d'Alésia, 203

PARIS

—
1929



I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	CUNÉO.
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIÈRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	N...
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.....	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	LÉON BERNARD.
Professeur sans chaire.....	BRANCA.
Professeur sans chaire.....	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Neurologie et psychiatrie	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	BÉNARD Henri.
Physiologie	BINET.
Chimie biologique	BLANCHETIÈRE.
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Pathologie médicale	DE GAUDART D'ALLAN.
Pathologie chirurgicale	DOGNON.
Physique	DONZELOT.
Pathologie médicale	ECALLE.
Obstétrique	FEY.
Urologie	GARNIER.
Pathologie expérimentale	GASTINEL.
Bactériologie	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale	GIROUD.
Histologie	HARVIER.
Pathologie médicale	HOVELACQUE.
Anatomie	HUTINEL.
Pathologie médicale	JOANNON.
Hygiène	JOYEUX.
Parasitologie	LABBÉ Henri.
Chimie biologique	LAROCHE Guy.
Pathologie médicale	LEMAITRE.
Oto-rhino-laryngologie	LEROUX.
Anatomie pathologique	LEVEUF.
Pathologie chirurgicale	LIAN.
Pathologie médicale	MERCIER Fernand.
Pharmacologie	MONDOR.
Pathologie chirurgicale	MOREAU.
Pathologie médicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Pathologie chirurgicale	MULON.
Histologie	OBERLING.
Anatomie pathologique	OLIVIER.
Anatomie	PIÉDELIÈVRE.
Médecine légale	PORTES.
Obstétrique	QUÉNU.
Pathologie chirurgicale	RICHET.
Physiologie	SÉZARY.
Dermatologie et syphiligraphie	VALLÉRY-RADOT.
Pathologie médicale	(Pasteur).
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophthalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS EN EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
BUSQUET.....	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE....	Parasitologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.	RETTERRER.....	Histologie.
LEQUEUX.....	Obstétrique.	ZIMMERN.....	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALGLAVE.....	Clinique chirurgic.	LÉRI.....	Clinique médicale.
AUVRAY.....	Clinique chirurgic.	MOCQUOT.....	Clinique chirurgic.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgic.	PROUST.....	Clinique chirurgic.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.	SCHWARTZ.....	Clinique chirurgic.
LE LORIER.....	Clinique obstétric.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	MAUCLAIRE, professeur sans chaire	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
	FREY		Stomatologie.
	CHAILLEY-BERT		Éducation physique.
	LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
	WEIL-HALLÉ		Puériculture.

A MES PARENTS

A MA FIANCÉE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur LOEPER,
Médecin des Hôpitaux,
Professeur de Thérapeutique,
Officier de la Légion d'honneur,
*qui nous a fait le grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.*

A Monsieur le Docteur MICHEL,
Médecin des Hôpitaux,
qui a eu l'amabilité de mettre à notre
disposition quelques malades de son
service. Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre profonde re-
connaissance pour son enseignement
souriant qui nous fut si profitable.

A mes Maîtres des Hôpitaux,

Stages :

- M. le Professeur LEJARS,
- M. le Professeur WIDAL,
- M. le Docteur COURCOUX.

Externat :

- M. le Docteur AUCLAIR,
- M. le Docteur LEVEUF,
- M. le Professeur Agrégé METZGER,
- M. le Docteur PISSAVY,
- M. le Docteur LAUNAY,
- M. le Docteur MICHEL.

INTRODUCTION

En étudiant dans ce travail l'association Calcium Théobromine au point de vue diurétique, nous n'avons point la prétention d'ajouter à la liste déjà longue des diurétiques un médicament nouveau ni infaillible. L'idée d'associations diurétiques à base de Théobromine date déjà, en effet, de plusieurs années. Chauffard, le premier, donnant à un cardiaque hyposystolique, qui fait une petite attaque de Rhumatisme articulaire subaigu, 1 gramme de Théobromine associé à 3 grammes de salicylate de soude, réalisa par hasard *in vivo* une véritable synthèse de la diurétine. Depuis, de nombreuses associations de ce genre ont été étudiées : association avec l'acide formique, le lactate de sodium, les sels de lithium, etc., dont la plupart visent surtout à solubiliser la théobromine.

Au cours de ces dernières années, Blum, de Strasbourg, ayant attiré l'attention sur les propriétés fortement diurétiques du calcium, il nous a paru intéressant d'étudier l'association de ces deux diurétiques qui a d'ailleurs été réalisée récemment en Allemagne et que Blum, bien que ferme partisan du calcium, préconise lui-même dans certains cas.

Il ne s'agit certes pas là d'un médicament infail-
lible ; mais quel est le diurétique dont les effets sont
constants ? Souvent l'un échoue où l'autre réussit
et inversement. Nous nous sommes donc attachés
à chercher dans quels cas l'association calcium-théo-
bromine produit les meilleurs effets et à comparer
dans la mesure du possible son action dans le traite-
ment des cardiaques et cardio-rénaux avec celle du
principal et plus efficace diurétique courant : la théo-
bromine.

Qu'on ne cherche pas dans ce travail une précision
scientifique : ceci nécessiterait des moyens dont on
ne dispose pas dans la pratique courante hospitalière.
Il nous aurait été assez difficile, par exemple, de faire
peser régulièrement nos malades immobilisés au lit
pour étudier les variations concomitantes de la courbe
du poids et de celle des urines. Il est également très
malaisé d'obtenir des malades qu'ils conservent in-
tégralement leurs urines car fréquemment, en allant
à la selle, ils en perdent une certaine quantité. Pour
éviter cet inconvénient, il eut fallu recueillir toutes
les urines par sondage, mais cette méthode présente
de graves inconvénients pratiques. Ce sont là autant
de causes d'erreurs qui interviennent, aussi nous
sommes-nous bornés à noter ce qu'on peut observer
dans la pratique courante et à examiner au point de
vue clinique les résultats qu'on peut obtenir.

Au début de ce travail, avant d'étudier l'associa-
tion calcium-théobromine elle-même, il nous paraît
utile de rappeler les propriétés de chacun d'eux et

son mode d'action. Ce n'est qu'ensuite à l'aide de ces données que nous verrons les résultats qu'on peut attendre de l'association de ces deux médicaments. Nous terminons enfin notre étude par l'exposé d'un cas d'intolérance à l'égard de la théobromine alors que sous forme associée elle fut supportée par le malade.

CHAPITRE PREMIER

LA THÉOBROMINE

La théobromine a été isolée des semences de cacao en 1882 par Woskresenky. Les auteurs, dans les années qui suivirent sa découverte, considéraient ce médicament comme un tonique musculaire analogue à la caféine et ce n'est qu'en 1888 que Schroeder démontra ses propriétés diurétiques. A la suite des travaux de Germain Sée en 1893, elle a été introduite dans la thérapeutique où elle est aujourd'hui d'un usage extrêmement courant.

Elle se présente sous forme d'aiguilles fines et blanches, très amères, très peu solubles dans l'eau : il faut 1.600 parties d'eau à 17° pour dissoudre une partie de théobromine. De même que le benzoate de soude et le salicylate de soude solubilisent la caféine, ils solubilisent en partie la théobromine, d'ailleurs très voisine au point de vue chimique de la caféine (série xanthique).

La théobromine est un diurétique puissant, et dans les cas où une médication énergique s'impose, c'est à elle que l'on a recours. Son action est rapide et se manifeste en général dès le premier jour de son ad-

ministration ; elle persiste pendant plusieurs jours après la dernière dose prescrite. Comparée aux diurèses digitalique et caféinique, elle est plus abondante et plus sûre que la première, plus abondante et plus persistante que la seconde. Des recherches de Widal et Javal, de Bellon, il résulte que la théobromine, outre son action considérable sur la diurèse aqueuse, a une action constante et notable sur l'élimination du chlorure de sodium. C'est un diurétique dit « déchlorurant » qui trouvera donc surtout son emploi dans les retentions hydriques d'origine rénale.

Le mode d'action de la théobromine est depuis longtemps connu et Schröder, découvrant les propriétés diurétiques de ce médicament, avait déjà bien vu qu'il s'agissait là d'une action spécifique sur le rein, indépendamment de toute action sur le système nerveux et la circulation générale. Bien que quelques auteurs aient voulu lui assigner ce mode d'action, il est actuellement établi que si la théobromine a peut être une légère action tonocardiaque, c'est surtout par vasodilatation des capillaires du rein et excitation de la sécrétion des tubes contournés qu'elle agit.

Lœwi montra en effet, par la méthode oncographique, l'augmentation globale du volume de l'organe sous la dépendance d'une suractivité de la circulation rénale. Le même phénomène s'observant au cours de la perfusion du rein par du sang défibriné additionné de théobromine, cette vasodilatation n'est donc pas sous la dépendance de la circulation générale ni du système nerveux. Corrélativement, Pizzini

prouva l'action sécrétoire de la théobromine sur l'épithélium en montrant dans le rein, sous l'influence de ce diurétique, la formation de granulations de sécrétion (grains de ségrégation de Renaut) débutant dans la région du noyau des cellules des tubes contournés, cheminant dans la cellule de sécrétion et passant à travers la bordure en brosse.

Il semble donc que l'action diurétique de la théobromine résulte d'un double processus sécrétoire : travail de filtration glomérulaire, directement sous la dépendance de la circulation sanguine et travail de sécrétion tubulaire en rapport avec la teneur du sang en produit actif.

Lors de l'apparition de la théobromine comme lors de l'apparition de toute médication nouvelle en général, on l'a employée un peu arbitrairement dans toutes les affections sur lesquelles on pouvait espérer un résultat favorable ; mais actuellement, depuis les nombreux travaux qui ont été faits sur ce médicament, on sait qu'il a des indications très précises, ce qui explique pour une part les insuccès du début.

Dans les rétentions hydriques d'origine extra-rénale, dans les ascites par exemple, ascites de la cirrhose, ascites de la péritonite tuberculeuse, l'action de la théobromine est sensiblement nulle. C'est ainsi que dans la cirrhose, Chauffard note une action nulle sur l'ascite et très limitée sur les œdèmes. Dans l'épanchement de la péritonite bacillaire, tandis que M. Nobécourt et Vitry, par association du régime décholuré au traitement, n'obtiennent qu'un demi-succès dans un

cas, Huchard et Fiessinger n'ont jamais dans ce cas constaté d'amélioration. On se heurte à de mêmes insuccès dans les épanchements pleurétiques où l'inflammation est primitive et dans la phlébite.

Les maladies du cœur et des reins ont par contre réservé, dès les premiers essais, une place d'honneur aux effets de la théobromine : néphrites aiguës, chroniques, affections valvulaires du cœur à la période d'hyposystolie, myocardite, cardiopathies artérielles en particulier sont autant d'affections dans lesquelles la théobromine rend chaque jour les plus signalés services.

Dans les néphrites aiguës, on n'administrera jamais le médicament le premier jour de crainte que l'imperméabilité rénale n'augmente du fait de l'action congestive qu'il provoquerait sur un organe en état d'inflammation aiguë. Il faudra attendre quelques jours que le repos et le régime déchloruré aient amené une sédation des phénomènes aigus avant de commencer la médication.

Dans les néphrites chroniques s'accompagnant souvent d'hypertension artérielle, fonction généralement de la lésion, la cure de théobromine associée au régime déchloruré amène parfois une baisse de la tension artérielle.

Dans les cardiopathies artérielles, la théobromine agit mieux que la digitale et, tant que le cœur n'aura pas fléchi et que les signes d'insuffisance cardiaque (œdèmes des bases, gros foie, etc...) ne sont pas appa-

rus, cette seule médication suffira. Mais dès leur apparition, l'effet diurétique est plus difficile à obtenir et on se trouvera bien d'associer ou de faire précéder le traitement par la théobromine d'une cure digitalique qui en renforce l'action.

Il est de plus extrêmement important, dans tous les cas que nous venons d'envisager d'instituer le régime déchloruré car c'est là dans le traitement des rétentions hydriques un facteur qui intervient pour une part presque aussi grande que celle du diurétique lui-même.

A quelles doses faut-il prescrire la théobromine ?

Quelques auteurs ont préconisé l'emploi de fortes doses variant entre 4 et 6 grammes mais c'est là atteindre d'emblée la zone toxique du produit. Les accidents gastriques et nerveux qu'on a vu alors survenir font qu'on préfère actuellement prescrire des doses beaucoup moindres variant entre 1 et 1 gr. 50 par jour et qu'on peut répéter pendant 5 à 8 jours environ. Ceci n'empêche toutefois pas qu'on puisse observer des accidents même à ces doses courantes. On a incriminé dans ce cas l'impureté du produit ; il faut sans doute également tenir compte de la susceptibilité spéciale de certains sujets à l'égard du médicament. Enfin, outre ces accidents qui sont d'ailleurs relativement rares, la théobromine présente un autre inconvénient : congestionnant un rein déjà lésé et l'obligeant à fournir un travail plus considérable, elle aggrave parfois ces lésions et à la suite de l'usage de doses trop fortes ou répétées trop longtemps, l'altération de

l'épithélium rénal peut se traduire cliniquement par l'apparition d'albumine malgré le régime déchloruré et histologiquement par une desquamation et destruction de l'épithélium des tubes contournés.

En résumé, la théobromine est un diurétique énergique à indications bien définies. Au cours de son emploi, on peut observer quelques accidents qui, bien que rares et de peu de gravité, sont cependant à envisager. Dans les cas de lésions rénales assez considérables, son administration est à surveiller et de toute façon on aura toujours intérêt à n'en prescrire que la dose strictement nécessaire.

CHAPITRE II

LE CALCIUM

L'usage du calcium est fort ancien en thérapeutique ; l'action de ses sels sur le rein par contre n'est guère connue que depuis la fin du siècle dernier.

Stromeyer en 1850 préconisait l'emploi du phosphate de chaux dans le traitement des hématuries.

Kuchenmeister en 1860 traitait la néphrite scarlatineuse par l'eau de chaux ; Budin par l'iodure de calcium.

E. Wight et Ross en 1905 ont préconisé l'usage des sels de calcium dans certains cas d'albuminurie physiologique.

Iscovesco en 1907, après Sydney, Ringer, Locke et Loeb vante les bons effets des sels de chaux sur les albuminuries brightiques.

Tous ces auteurs voyaient surtout dans les sels de chaux un médicament contre l'albuminurie agissant sur la lésion rénale et le prescrivait à la façon dont on donne actuellement des préparations à base de tannin. Et en effet il est à constater que les eaux minérales réputées efficaces dans le traitement des affections

rénales, dont le type est Saint-Nectaire, sont des eaux riches en sels de chaux.

Quant aux propriétés diurétiques des sels calciques, leur découverte est assez récente.

Forges et Pribram en 1908, les premiers, expérimentant sur le lapin, attirèrent l'attention sur les propriétés diurétiques des sels de calcium,

Imbert et Bonnamour, en 1910, publiaient l'observation d'un brightique traité avec succès par le chlorure de calcium à la dose de 2 grammes par 24 heures.

Vitry, dans la presse médicale de 1911, publie quelques cas de néphrite parenchymateuse heureusement influencés par des doses de calcium variant entre 0 gr. 50 et 1 gramme.

Alexandrine Levin reprend la question et obtient également de bons résultats du traitement calcique.

Ces auteurs procédaient de façon empirique et ce n'est qu'au cours de ces dernières années que l'étude des sels de chaux comme diurétiques prit une direction plus précise sous l'influence des travaux de quelques auteurs allemands et surtout de ceux de Blum de Strasbourg et de ses collaborateurs. Rénovant les anciennes théories de l'élimination rénale qui faisaient jouer à l'ion chlore un rôle prépondérant dans le mécanisme des rétentions hydriques, il démontra par l'étude de l'action de bicarbonate de soude dans les œdèmes qu'à l'encontre de ce que pensaient Widal et ses élèves ce n'est pas l'ion chlore qui est l'élément hydropigène dans la molécule de Na cl mais bien l'élément sodium.

Magnus Lévy, administrant à des sujets atteints de néphrite différents sels en quantités équivalentes, conclut également à la prépondérance du rôle du sodium dans la pathogénie de l'hydropisie.

La conclusion de leur étude expérimentale est qu'il existe donc dans l'organisme entre les phénomènes d'hydratation et le sodium des relations étroites telles que toute rétention d'eau est accompagnée d'une rétention correspondante de sodium. Inversement, toute déshydratation est suivie d'une élimination de sodium en excès sur son ingestion. Quant au chlore, il ne jouerait donc pas, contrairement à ce que l'on avait pensé jusqu'ici, un rôle primordial dans les rétentions hydriques mais suivrait simplement le minéral auquel il est combiné sans avoir d'action bien définie.

Il résulterait de l'exposé de ces faits que les diurétiques dits hydriques ne seraient diurétiques qu'en tant qu'ils provoqueraient une élimination du sodium. La solution d'un traitement rationnel des hydropisies consisterait donc à trouver un corps capable de déplacer le sodium et de favoriser son élimination.

C'est par hasard que Bunge constata que l'absorption de sels de potassium était suivie d'une élimination de sodium en excès sur son ingestion au cours d'une diurèse marquée. Il attribua cette diurèse à une action spéciale du potassium qui serait antagoniste du sodium et explique de cette façon la vertu diurétique de préparations anciennement connues telles que la poudre de Dover et la classique tisane de chiendent nitrée, vertu que les auteurs attribuaient exclusive-

ment à la teneur en nitre de ces médicaments dont le déterminisme de l'action était jusqu'alors ignoré.

Blum reprit alors l'étude clinique et chimique de cette action du potassium puis, procédant par analogie, renouvela avec du calcium l'expérience qui se montra plus probante. Il montra ainsi que toute ingestion de Ca est suivie d'une élimination d'eau et de sodium en excès sur son ingestion et qu'inversement toute ingestion de sodium est suivie à son tour d'une élimination de Ca avec rétention d'eau. Il en arrive cette conclusion qu'il existe dans les liquides de l'organisme un équilibre entre les ions Ca et Na, équilibre dont la rupture se manifeste par l'élimination de l'antagoniste de l'ion ingéré. Lorsque l'ingestion cesse, l'organisme rétablit cet équilibre par le mécanisme de la diurèse.

Ces faits seraient en harmonie avec des phénomènes constatés en physico-chimie dont nous ne citerons qu'un seul. Dans les solutions colloïdales, le sodium apparaît comme un élément d'hydratation ; le calcium par contre est hydrophobe. Or qu'est-ce que le plasma sanguin sinon une solution colloïdale complexe. Cet antagonisme entre calcium et sodium a des manifestations encore plus générales en biologie et se retrouve jusque dans le règne végétal : c'est ainsi qu'il est curieux de constater que les plantes croissant en terrain calcaire dépérissent dès qu'augmente la teneur en sodium.

C'est cette notion d'antagonisme et d'équilibre des éléments calcium et sodium dans les liquides de l'or-

ganisme qui fut l'idée directrice de Blum dans son étude des propriétés diurétiques du Ca.

Cette action n'est point, comme on a pu le voir d'après l'exposé de ses théories, une action comparable à celle des principaux diurétiques intéressant spécialement le rein mais une action particulière à point de départ humoral et Blum classe le calcium dans une catégorie nouvelle de diurétiques qu'il nomme « diurétiques intersticiels ».

L'action du calcium étant générale, se produit même en dehors de toute manifestation pathologique et semble influencer de par son mode d'action des réserves d'eau sur lesquelles les diurétiques ordinaires n'ont aucune prise. C'est ainsi qu'en faisant ingérer dans les 24 heures 15 grammes de chlorure de Ca pendant 2 à 3 jours à un sujet ne présentant aucune hydratation anormale, mis préalablement au régime déchloruré, Blum constate une perte de poids, une augmentation du volume des urines et une élimination en excès du sodium.

Chez les sujets oliguriques, cette action est encore plus remarquable. Il est fort curieux par exemple chez des pneumoniques, scarlatineux, érysypelateux, n'éliminant en pleine période fébrile que 200 à 400 grammes d'urines troubles et colorées, de voir le volume de ces urines passer quelques heures après ingestion de Ca à 1.000 et 1.500 grammes.

Dans quelles conditions, sous quelle forme et à quelle doses de Ca produit-il cet effet diurétique ?

Le but à atteindre étant l'élimination du sodium dont le départ sera accompagné de l'élimination d'une quantité correspondante d'eau, une précaution évidente s'impose : réduire dans la mesure du possible l'apport de sodium à l'organisme en instituant le régime déchloruré ordinaire, ainsi d'ailleurs qu'il est courant dans le traitement de toutes les rétentions hydriques. Le manque d'observation de cette précaution primordiale risque fort de diminuer ou de rendre inopérante l'action du Ca.

Un autre facteur intervient, qui conditionne également l'efficacité de cette action diurétique, comme d'ailleurs de tous les diurétiques en général : la perméabilité rénale. Il importe en effet que la circulation rénale puisse se faire convenablement et que l'endothélium rénal garde un certain pouvoir de filtration. Les résultats seront d'autant moindres que le parenchyme rénal sera plus sclérosé et imperméable. Sous quelle forme administrer le Ca ? Plusieurs sels peuvent être utilisés : chlorure, lactate, salicylate entre autres, combinaisons dans lesquelles l'ion Ca se montre sensiblement aussi efficace. Le chlorure présente quelques inconvénients pratiques assez sérieux car, outre sa saveur particulière désagréable et difficilement masquée par l'addition de correctifs du goût qui en rend l'administration aux malades difficile, ce médicament n'est pas toujours bien toléré par la muqueuse gastrique. Le lactate par contre est d'emploi facile ; mais dans notre expérimentation, nous avons préféré employer le salicylate, pris sans répugnance par le ma-

lade et qui s'est montré parfaitement toléré par l'estomac. La raison qui nous fait adopter de préférence ce sel de Ca est la propriété qu'il tient du radical salicylique de provoquer une vasodilatation rénale, concourrant ainsi à la diurèse. Ce sel aurait en outre la propriété d'aider à l'élimination des déchets azotés. Enfin, de même que le salicylate de soude solubilise la caféine, le salicylate de chaux solubilise en partie la théobromine. Nous reviendrons d'ailleurs ultérieurement sur ce sujet.

La question de la dose a une certaine importance et nous verrons, en étudiant le mécanisme de l'action du Ca, comment, selon la quantité de sel ingéré, les réactions humorales correspondantes peuvent varier.

C'est seulement en utilisant de fortes doses que, dans les observations qu'il publie, Blum obtient des résultats probants. A des doses variant entre 15 et 30 grammes de sel calcique, on peut influencer heureusement les rétentions hydriques, qu'elles soient généralisées ou localisées ; mais suivant la forme et la nature de la rétention, l'action du sel calcique est naturellement variable. Laissons de côté les rétentions d'origine cardiaque et rénale que nous étudierons ensuite et voyons rapidement l'influence du Ca sur diverses rétentions.

Dans les rétentions généralisées qui ne reconnaissent ni une origine cardiaque, ni une origine rénale : œdèmes par carence, cachectiques ou toxiques, dont la pathogénie est encore mal connue mais dans laquelle les modifications humorales doivent jouer un

rôle prépondérant, le Ca se montre particulièrement actif. Deux observations ont été publiées par Blum (1) de ces cas d'œdèmes généralisés où les médicaments diurétiques ordinaires échouèrent tandis que le Ca se montrait sensiblement efficace.

Certains cas d'œdèmes localisés, d'origine mécanique ou inflammatoire, peuvent être également justifiables du traitement calcique.

Les ascites de la cirrhose du foie, si souvent rebelles à toute action thérapeutique, sont parfois heureusement influencées par le Ca qui empêche la reproduction du liquide après ponction et qui même dans certains cas favorables avec épanchements péritonéaux modérés et de date récente peut amener la disparition du liquide (2).

Sur les épanchements inflammatoires de la plèvre, du péricarde et du péritoine, le Ca agit avec plus d'intensité, en particulier sur ceux plus fréquents qui reconnaissent une origine tuberculeuse. Dans ces formes particulières d'épanchements, on remarque, outre l'action diurétique, une action antithermique ; et, tandis que la séreuse s'assèche, la température baisse, l'état général s'améliore.

Au sujet du traitement des œdèmes chez les cardiaques et cardio-rénaux, question qui intéresse particulièrement notre travail, les avis diffèrent selon les

(1) Compte rendu de la Soc. de Biologie, 10 novembre 1921. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux, 3 février 1922.

(2) Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp., 3 février 1922.

auteurs et la question des doses a été particulièrement discutée.

Les œdèmes cardiaques ne seraient pas, au dire de Blum, influencés de façon manifeste par les sels de Ca à fortes doses. Dans la plupart des cas, au cours de son expérimentation, il ne constate aucune augmentation de la diurèse. Chez un de ses malades, il note même une augmentation de poids. Dans un seul cas, le traitement donne de bons résultats. Mais toujours chez ces malades, le traitement ordinaire par la digitale et la théobromine se montra beaucoup plus efficace et Blum lui-même conseille de réserver l'emploi du Ca aux cas où l'emploi de la digitale et des diurétiques xanthiques aurait été inefficace et de ne le faire qu'en association avec ces médicaments.

Danielopolu a récemment défendu une opinion différente et préconisé l'emploi de sels de Ca à petites doses dans le traitement des œdèmes cardiaques. Il publie, à l'appui de sa thèse, plusieurs observations d'asystolies réduites uniquement de cette façon et en particulier d'un cas rebelle au traitement digitalique également réduit par le Ca.

Il y a donc contradiction entre les résultats de ces deux auteurs. Ceci pourrait peut être s'expliquer par la différence des doses employées : tandis que Blum emploie des doses variant entre 15 et 30 grammes, Danielopolu utilise de faibles quantités de sel. Or, s'il semble certain, de l'avis de nombreux auteurs que les Ca à petites doses aient une action tonicardiaque, il n'en est peut-être pas ainsi à des doses aussi considé-

rables que celles que Blum utilise. C'est surtout par cette action tonocardiaque que Danielopolu, tout en envisageant la possibilité d'une diurèse par déplacement d'ions selon la Théorie de Blum, explique l'action diurétique chez les cardiaques des sels de Ca dont il compare l'action à ce point de vue à celle de la digitale.

Dans les hydropisies d'origine brightique, Blum considère par contre le Ca comme le diurétique de choix. « Par la rapidité, l'intensité de son action, dit-il, il est supérieur aux autres agents diurétiques employés jusqu'ici. On peut l'utiliser quelle que soit la forme de néphrite ayant provoqué l'hydropisie, aussi bien dans la néphrite hydropigène que dans la glomérulo-néphrite aiguë et dans la néphrite mixte. » Les différents auteurs qui ont expérimenté le Ca dans le traitement des néphrites sont de l'avis de Blum quant à l'efficacité de son action ; sur la question des doses, par contre, ils lui sont opposés. Adrien Pic critique vivement Blum. « Depuis 1911, dit-il, nous avons employé systématiquement le CaCl^2 cristallisé dans bien des cas dont plusieurs tout récents, l'état étant grave et le régime hygiéno-diététique étant inopérant, l'administration du CaCl^2 aux doses très modérées que nous avons préconisées en 1911 a suffi à déclancher avec la diurèse la guérison. » Rappelant ensuite les résultats de Vitry, d'Imbert et Bonnamour, également partisans de doses modérées, il insiste sur les inconvénients et les dangers de l'administration du Ca à fortes doses. Outre son goût atroce, ce médicament produi-

rait une dépression psychique, « le malade ayant la sensation d'être convalescent d'une grave maladie. » Pagniez et Ravina ont vu par contre de hautes doses de Ca déterminer chez un urémique œdémateux des phénomènes d'excitation.

Aussi, bien que l'action diurétique du Ca à petites doses paraisse avoir une portée moins générale et être moins constante qu'à doses massives, avons-nous préféré utiliser dans notre étude des doses de sels variant entre 1 gramme et 1 gramme 50, et rendre leur effet plus constant par association avec une quantité égale de théobromine.

Nous verrons, après avoir étudié l'action du Ca dont la pharmacodynamie a été mise au point par Blum, comment on peut interpréter l'action de cette association médicamenteuse.

D'après Blum, le point d'attaque du sel calcique ne serait pas sur le rein, son action sur cet organe ne se manifesterait que secondairement. Il y aurait en premier lieu des modifications humorales qui détermineraient les différents processus aboutissant à la diurèse.

Voici les faits qu'il constate :

1° L'introduction de doses diurétiques de chlorure de Ca est suivie d'une modification de la teneur minérale du sang ; il y a avant tout diminution du sodium et augmentation du calcium.

2° Le changement de la composition minérale du sang amène très rapidement des modifications de la

composition minérale des humeurs et des liquides intersticiels, le Ca comme le chlore quittant très rapidement le sang.

3° Très rapidement avant le début de toute diurèse, il se produit par départ d'eau une concentration du sang.

4° Lorsque les quantités de Ca injectées sont trop faibles pour provoquer une diurèse, il y a non pas concentration mais dilution sanguine.

Et il conclut : « Ainsi l'action diurétique coïncide avec une concentration du sang, avec une modification de la composition minérale de ce liquide et des humeurs ; ces changements apparaissent avant toute entrée en fonction des reins.

Il est donc incontestable que les premiers effets se manifestent sur les humeurs et qu'en leur absence toute action diurétique fait défaut. Ce sont les changements dans la composition du sang qui constituent le phénomène princeps et le processus initial qui commande toute action ultérieure.

Mais des faits énoncés par Blum, il en est un de particulièrement frappant dont l'explication ne manque pas de l'embarrasser quelque peu. Nous avons vu que les doses diurétiques de Ca provoquent une concentration du sang antérieure à toute sécrétion du rein et que d'autre part les doses de Ca dépourvues d'action diurétique déterminent une dilution sanguine. C'est là un phénomène paradoxal en opposition avec toutes nos connaissances que de voir une excrétion ré-

nale avec un sang pauvre en eau et une absence d'élimination hydrique avec une masse sanguine augmentée.

Blum tente d'expliquer ce paradoxe en distinguant dans le sang deux formes d'eau : l'une en combinaison stable avec les éléments colloïdes du sang, l'autre moins fortement combinée et facilement mise en liberté ; ce serait cette dernière forme que le rein parvient à excréter. Le Ca, déplaçant le sodium du sang et contrebalançant son pouvoir de rétention, libérerait une certaine quantité d'eau qui, rendue disponible, serait facilement éliminée par le rein. Cette action continuerait à se manifester aussi longtemps que le taux du Ca dans le plasma sanguin reste élevé ; l'eau refluant des tissus vers le sang ne pourrait s'y fixer et serait éliminée par le rein.

Cette théorie sur les différentes combinaisons de l'eau dans l'organisme est à l'étude, mais la question n'a pas encore reçu de solution définitive. Il semble cependant que le phénomène de la diurèse ne soit pas aussi simple qu'on ne l'avait cru et qu'en dehors de toute action rénale, il intervienne de nombreux facteurs, en particulier au niveau des tissus. La tension osmotique et l'équilibre minéro-minéral que nous venons d'étudier jouent certainement un grand rôle, même dans le cas de diurétiques à action prépondérante sur le rein.

Récemment M. le professeur Loeper et son élève Duron, étudiant la diurèse provoquée par le Neptal,

notèrent une augmentation importante du taux du calcium dans le sang. Cette calcémie, en rapport avec une décalcification du squelette, modifiant l'équilibre minéro-minéral, doit, dans une certaine mesure, renforcer l'action rénale du Neptal.

Ce sont là des données nouvelles fort curieuses et il serait peut être intéressant de faire des recherches analogues au cours des diverses diurèses.

CHAPITRE III

L'ASSOCIATION CALCIUM-THÉOBROMINE

Retenons de l'étude pharmacodynamique de Blum un seul fait : à petites doses le Ca amène une augmentation de la masse sanguine par rappel dans la circulation des liquides intersticiels. L'action du seul sel calcique à doses modérées se borne généralement là et la diurèse que l'on a parfois pu observer paraît inconstante. Il semblerait cependant qu'on se soit placé dans les conditions les plus favorables à la diurèse : retour à la circulation des liquides d'œdème et augmentation consécutive de la masse sanguine. Pour quelle raison celle-ci ne se produit-elle pas ? Est-ce pour une cause humorale ou est-ce pour une cause rénale ? C'est ce qu'on ne pourrait déterminer.

Mais si cette action du calcium, créant des circonstances favorables à la diurèse, n'amène pas la diurèse elle-même, il est logique de penser qu'elle doit renforcer l'action de la théobromine qui, par action directe sur le rein, peut, en quelque sorte, lever le barrage rénal et permettre l'élimination d'une partie de l'eau anormalement accumulée dans le système circu-

latoire. Peut-être même la théobromine agissant sur l'épithélium des tubes contournés et abaissant le seuil de l'élimination du sodium rend-elle ainsi à son tour l'action du Ca plus efficace ? Quoi qu'il en soit, il semble certain que les actions de ces deux médicaments s'intriquent intimement.

Outre cette action fondamentale, action combinée du Ca sur les liquides de l'organisme d'une part action directe sur le rein de la théobromine d'autre part, on peut noter des actions secondaires concourrant également à la diurèse.

Le Ca a, en particulier, une action toni-cardiaque indéniable, même à des doses infimes variant entre 0 gr. 25 et 1 gr., qui en fait un diurétique indirect et les physiologistes sont unanimes à lui accorder une grande importance dans la contraction rythmique du cœur. Ringer, le premier, démontra que cet élément est indispensable dans la composition des liquides de perfusion. Plus récemment, Busquet et Pachon ont montré qu'il suffisait de doses infimes de sels de Ca dans les liquides de circulation pour influencer le système nerveux cardiaque. Non seulement le Ca régularise le cœur, mais également renforce la contraction et Lœwi, étudiant l'action pharmacodynamique du Ca comparativement à celle de la digitale, démontra que ces deux substances ont les mêmes effets sur les propriétés fondamentales du myocarde.

Frappé de l'analogie du mode d'action de ces deux médicaments, il émit l'hypothèse que la digitale ne

ferait que sensibiliser le myocarde à l'action du Ca qui serait l'excitant physiologique de la contraction cardiaque. A l'appui de cette thèse, Danielopolu publie plusieurs observations probantes, en particulier un cas d'asystolie rebelle au traitement digitalique et réduit par le Ca. Nous nous souvenons du cas analogue que nous avons pu observer personnellement d'un malade entrant à l'hôpital en pleine asystolie avec cedèmes généralisés et ascite, qui guérit en quelques jours par administration du Ca alors que le traitement digitalique se montrait inopérant.

Enfin, secondairement, le Ca a une action directe sur le rein résultant des modifications des humeurs. Par suite des variations en teneur minérale des liquides intersticiels, toutes les cellules de l'organisme, l'épithélium rénal comme les autres éléments cellulaires, sont baignées par des liquides de composition anormale. Or il est actuellement établi que des changements, même peu importants, dans la teneur minérale peuvent avoir une répercussion intense sur la fonction de ces organes. Hédon démontra ainsi que des traces de Ca ajoutées aux liquides baignant un segment d'intestin en réveillent la mobilité et la sécrétion. De même Hamburger, dans des recherches intéressantes parues récemment, montra que les cellules rénales en endothéliales sont extrêmement sensibles aux changements de la teneur en Ca et qu'une faible augmentation ou diminution de ce sel dans les humeurs suffit pour altérer considérablement la perméabilité cellulaire.

Nous terminerons ce chapitre en rappelant brièvement l'action de l'acide salicylique du sel de chaux. Il s'agit là d'une propriété anciennement connue et on faisait usage depuis fort longtemps de préparations végétales salicylées comme la tisane de feuille de frêne qui, outre son action antirhumatismale, possède des propriétés diurétiques généralement admises. Les premières études systématiques à ce sujet furent faites par Bardiet et Frenkel expérimentant le salicylate de soude sur le chien. Ils montrèrent que par injection dans le système circulatoire on obtient :

1° Une diurèse rapide ;

2° Que si la pression générale paraît s'élever de 1 à 2 cm. de mercure, cette action est fugace et ne peut expliquer l'augmentation de la diurèse ;

3° Que la circulation rénale par contre présente des modifications caractéristiques de vaso-dilatation se traduisant sur la courbe oncographique par une ascension rapide.

Ces expériences confirment donc les propriétés diurétiques de l'acide salicylique en précisant son mode d'action qui semble comparable à celui de la théobromine. Après Bardiet et Frenkel, de nombreux auteurs étudièrent la question, en particulier Auber qui rapporte des statistiques précises.

Dans le R. A. A. traité par le salicylate, il y a dans 89 % des cas une augmentation de la diurèse atteignant dans 19 cas la moyenne 578 grs. Le même auteur note enfin en même temps que l'effet diurétique une aug-

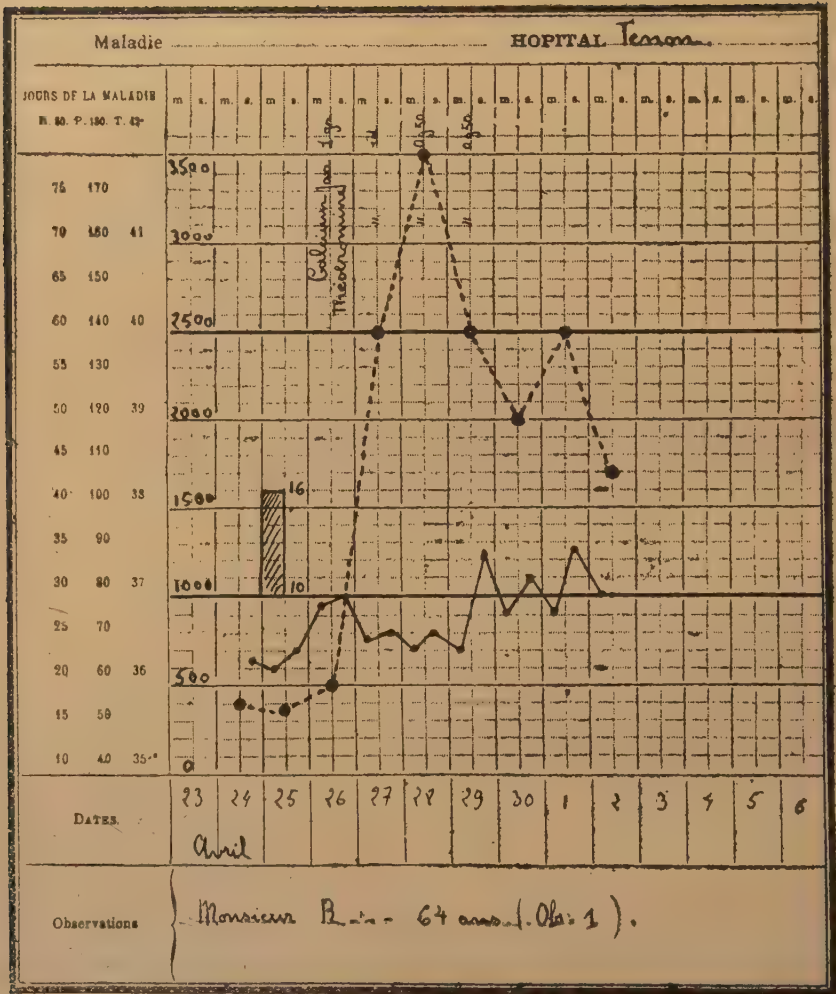
mentation du volume des matériaux solides dissous dans l'urine.

L'étude de notre association diurétique semble donc, comme nous avons pu le voir, complexe au point de vue pharmacodynamique et il nous paraît utile de la résumer en nous attachant à grouper les diverses actions en action générale d'une part et locales de l'autre, celles-ci intéressant le rein et le cœur.

L'action générale est celle du Ca qui, par déplacement d'ions et modifications humorales, aboutit à une dilution et augmentation de la masse sanguine.

Sur le rein, les effets sont complexes. Prépondérante est l'action de la théobromine qui provoque une vasodilatation intrarénale, excite la sécrétion des tubes contournés et vraisemblablement abaisse le seuil d'élimination du sodium. L'augmentation de la masse sanguine qui résulte de l'action humorale du Ca accroît certainement le pouvoir diurétique de la théobromine. Comparable par son action à ce dernier médicament, l'acide salicylique possède les mêmes propriétés mais à un degré moindre, il serait peut-être de plus azoturique. Le Ca a enfin sur l'endothélium rénal une action spéciale encore mal connue qui concourt également à la diurèse.

Sur le cœur, le Ca a une action tonique et régulatrice, comparable jusqu'à un certain point avec celle de la digitale. Les effets cardiaques de la théobromine sont par contre plus contestés.



CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

I

Obs. 1 (cardiaque). — M. R., 64 ans, manœuvre, entre le 24 avril 1929 dans le service pour une dyspnée vive et des œdèmes rougeâtres remontant au-dessus du genou. La face est congestionnée, les lèvres et les oreilles cyanosées. On perçoit à l'auscultation du cœur un souffle systolique de la pointe et un léger bruit de galop. Les bases pulmonaires sont mates et présentent à l'auscultation de fins râles d'œdème. Le foie est un peu gros.

La T. A. est de 16-10 au Vaquez.

Les urines sont rares, très colorées, mais ne contiennent pas d'albumine.

On met le malade au régime lacté et on lui donne 1 gr. de théobromine plus 1 gr. de salicylate de chaux. Le volume des urines, de 500 gr. à son entrée, passe dès le lendemain à 2.500 gr., le surlendemain à 3.500 gr. On réduit la dose de diurétique à 0 gr. 50 de théobromine et 0 gr. 50 de salicylate. La diurèse se maintient cependant durant trois jours entre 2.000 et 2.500. Les œdèmes fondent rapidement, la dyspnée disparaît et huit jours après son entrée, le malade sort pour reprendre ses occupations.

II

OBS. 2 (cardiaque). — M. P., 45 ans, entre le 3 mars dans le service pour un œdème des membres inférieurs apparu depuis une huitaine de jours environ.

Le malade présente dans ses antécédents une spécificité ancienne traitée seulement au début par une série de novar.

A l'examen d'entrée, la dyspnée est assez marquée, les lèvres et les oreilles syanosées contrastant avec la pâleur de la face. Les membres inférieurs sont le siège de l'œdème rougeâtre infiltrant le dos du pied et remontant jusqu'aux jambes. La pointe du cœur bat dans le 5^e espace. L'auscultation décèle au niveau de la base l'existence d'un souffle d'insuffisance aortique. Rien à la pointe. Le rythme cardiaque est normal.

Le foie ne paraît pas augmenté de volume et n'est pas douloureux.

En arrière, les bases pulmonaires sont submatés et on perçoit à ce niveau quelques râles sous-crépitaux.

La T. A. est de 16/9 au Vaquez.

Le volume des urines est de 700 gr. Pas d'albumine. On met le malade au régime lacté et on lui prescrit le 4 mars 2 gr. de l'association Ca-théobromine. Le lendemain, le volume des urines passe à 2.250 gr., le surlendemain à 2.750 gr., puis retombe le 7 mars à 1.500 gr. et se maintient aux environs de ce chiffre les jours suivants.

Les œdèmes disparaissent et le malade sort huit jours plus tard.

III

OBS. 3 (cardiaque). — M. T., menuisier, 55 ans, entre le 1^{er} mars à l'hôpital présentant une insuffisance mitrale. Le malade cyanosé présente une vive dyspnée d'effort. Les membres inférieurs sont infiltrés d'un œdème volumineux remontant à la racine des cuisses

et au scrotum. Le cœur est légèrement arythmique ; on perçoit à l'auscultation un souffle systolique de la pointe se propageant dans l'aisselle.

À la percussion, les champs pulmonaires sont mats et l'auscultation y décèle des signes de bronchite bilatérale et de congestion des bases.

Le foie, débordant de trois travers de doigt le rebord des fausses côtes, est douloureux à la pression.

La T. A. est de 10 1/2-8 au Vaquez.

Les urines, rares et colorées, ne renferment pas d'albumine.

On met le malade au régime lacté et on lui prescrit 5 gouttes de digitale pendant sept jours. Le cœur se régularise et on note le quatrième jour une augmentation de la diurèse qui atteint 1.200 grammes, puis retombe pour osciller entre 750 et 1.000 gr. Le 12 mars, on lui donne 2 gr. de l'association Ca-théobromine. Deux jours plus tard, l'effet diurétique se manifeste et la diurèse atteint successivement 2.000, 3.000, 3.500 gr., puis redescend à 2.500 gr. et se maintient à ce taux pendant deux jours. Les œdèmes ont considérablement diminué. Il ne persiste qu'un léger œdème malléolaire, mais le malade se sentant amélioré sort, sur sa demande, le 22 mars.

IV

Obs. 4 (cardiaque). — M. B., entre le 8 mars dans le service parce qu'il tousse. Il a noté depuis quelques jours déjà que ses jambes sont enflées le soir et qu'il est facilement essoufflé.

À l'examen du malade à l'entrée, on note un œdème des membres inférieurs infiltrant le dos du pied et remontant jusqu'au genou. La dyspnée est peu marquée, mais le malade, sujet aux bronchites, tousse fréquemment et expectore des crachats mucopurulents d'aspect banal. Ses bases pulmonaires sont submates et on entend à ce niveau des râles sous-crépitaux. Dans le reste des champs pulmonaires retentissent des râles de bronchite. La pointe cœur bat dans le 5^e espace. L'auscultation fait entendre un rythme

cardiaque normal et un souffle systolique se propageant dans l'aisselle. Rien à l'orifice aortique.

Le foie paraît de dimensions normales et n'est pas douloureux.

La T. A. est de 12-8 au Vaquez.

Les urines ne contiennent pas d'albumine.

On met le malade au régime lacté et on lui prescrit le 10 mars 2 gr. de l'association Ca-théobromine. La diurèse qui était de 1.000 à son entrée atteint successivement les taux suivants : 1.500, 1.250, 2.250, 2.000 et 1.500 gr.

Les œdèmes disparaissent rapidement et le malade sort, le 16 mars, amélioré.

V

Obs. 5. (cardio-rénale). — Mme Th..., concierge, 55 ans, entre le 16 mars dans le service pour une asthénie et une dyspnée très marquées rendant tout travail impossible. Elle présente à ce moment un œdème dur et blanchâtre remontant jusqu'à la racine des membres inférieurs. Le cœur est relativement régulier : de temps en temps, on note quelques extrasystoles, mais les bruits en sont bien frappés. L'auscultation décèle en outre l'existence d'un gros souffle d'insuffisance aortique s'étendant dans presque toute l'aire cardiaque. Les bases sont mates et présentent des signes d'encombrement. Le foie est un peu gros, mais pas douloureux.

La tension actuelle est de 18-12 au Vasquez.

Les urines peu abondantes (750 gr.) contiennent une notable quantité d'albumine.

La malade est mise au régime lacté et à la théobromine à la dose de 1 gr. 50 par jour. La diurèse semble peu influencée, le volume des urines oscillant autour de 1.000 gr. On cesse le 23 le traitement par la théobromine. Le 24, on note une légère élévation de la courbe d'urines, le volume de celles-ci passant à 1.500 gr. et s'y maintenant pendant deux jours pour retomber les jours suivants aux environs de 1.000 gr. Les œdèmes persistent aussi volumineux.

On laisse la malade au repos pendant quelques jours et à partir du 1^{er} mai on lui prescrit l'association de 1 gr. de théobromine à 1 gr. de salicylate de chaux. Le 5, le volume des urines passe aux environs de 2.000 gr. et s'y maintient régulièrement jusqu'au 16.

Les œdèmes ont complètement disparu ainsi que les signes de la congestion des bases : on arrête le traitement.

Les urines ne contiennent que de faibles traces d'albumine.

VI

Obs. 6 (cardio-rénal). — M. B., 51 ans, garde-magasin, entre à l'hôpital le 28 juillet 1928 pour une dyspnée d'effort et de décubitus extrêmement pénible et un gros œdème infiltrant les membres inférieurs et le scrotum.

Depuis l'âge de 15 ans, le malade aurait présenté une dizaine de crises de R. A. A. laissant comme séquelle une maladie mitrale bien compensée jusqu'en 1925. A cette date, la dyspnée fait son apparition ; il n'y a pas encore d'œdèmes et un léger travail est encore possible. Au bout de quelques mois, les membres s'infiltrèrent, la dyspnée s'accroît obligeant le malade à se faire hospitaliser. Sous l'influence du repos et du traitement combiné par la digitale et la théobromine, le malade évacue ses œdèmes et sort après un séjour de quatre mois à l'hôpital pour reprendre ses occupations.

Au bout de sept mois, une nouvelle crise de décompensation l'oblige à se faire hospitaliser à nouveau. Le même traitement est institué et donne de bons résultats. Depuis cette date, M. B. est amené à faire par trois fois des séjours plus ou moins longs à l'hôpital, réalisant le type qu'on rencontre si fréquemment dans les services de ces cardiaques arrivés à une période où le myocarde fléchit à l'occasion du moindre effort, malades chez lesquels le traitement classique par la digitale et la théobromine a d'ordinaire les plus heureux effets.

Le 28 juillet 1928, M. B... entre donc dans le service pour une nouvelle crise d'asystolie. La dyspnée à ce moment est intense, la face cyanosée. Les membres inférieurs sont volumineux, infiltrés par un œdème considérable qui envahit également le scrotum. Le cœur est arythmique ; on perçoit à la pointe un gros souffle d'insuffisance mitrale. Les bases pulmonaires sont mates et encombrées de râles de congestion.

Le foie, débordant de trois travers de doigt le rebord des fausses côtes, est douloureux à la pression.

Les urines sont rares et renferment de l'albumine.

Un dosage d'urée sanguine pratiqué donne le chiffre de 0 gr. 70 par litre.

La T. A. est de 10-6 au Vaquez.

Le malade est mis au régime lacté et il reçoit 90 gouttes de digitaline en cinq jours après purgation à l'eau-de-vie allemande. Le cœur se régularise ; la diurèse atteint 2.500 gr., mais tombe aussitôt la cessation du médicament.

On donne alors au malade 1 gr. 50 de théobromine pendant cinq jours. La diurèse atteint 1.500 gr., se maintient à ce taux pendant deux jours puis retombe à 1.000 gr. Pendant ce temps, la dyspnée s'atténue mais les œdèmes, quoique diminués, persistent très nets.

On laisse le malade quelques jours au repos et on lui prescrit le 7 août 2 gr. de l'association Ca-théobromine. Le 11, on note une ascension de la courbe d'urine à 3.000. La diurèse se maintient à ce chiffre pendant deux jours puis redescend et reste en palier pendant quatre jours à 2.000.

Les œdèmes ont disparu et M. B... sort quelques semaines plus tard notablement amélioré.

Les urines ne contiennent plus d'albumine.

VII

Obs. 7. (cardio-rénal). — M. A..., 50 ans, manoeuvre, entre le 5 février en pleine crise d'asystolie dans le service.

A l'examen du malade à l'entrée, la cyanose est intense attei-

gnant la face et les mains ; les veines du cou sont gonflées ; la dyspnée est intense. Des œdèmes durs et volumineux infiltrèrent les membres inférieurs, le scrotum, la partie inférieure de la paroi abdominale.

Les bases pulmonaires sont mates et l'auscultation révèle à ce niveau de nombreux râles sous-crépitants.

Le cœur est extrêmement irrégulier ; on perçoit cependant à la pointe un souffle d'insuffisance mitrale.

Le foie est gros, débordant de quatre travers de doigt le rebord des fausses côtes, douloureux spontanément et à la pression.

T. A. = 11-9 au Vasquez.

On met le malade à la diète et on prescrit 15 gouttes de digitale par jour après purgation à l'eau-de-vie allemande. La diurèse passe le 8 février à 2.500 gr., mais retombe le lendemain à 1.500 grammes pour osciller les jours suivants autour de 1.000 gr. Entre temps, le cœur s'est un peu régularisé, mais les œdèmes restent aussi volumineux.

Le 25 février, on prescrit de la théobromine à la dose de 1 gr. 50 par jour pendant trois jours. Le volume des urines atteint le lendemain 2.000 gr., mais l'effet du médicament s'épuise rapidement et la diurèse retombe dès le lendemain à 1.500 gr. puis à 500. On prescrit alors 2 gr. de l'association Ca-théobromine. Le volume des urines passe le lendemain à 1.500 gr., se maintient à ce taux durant deux jours, puis retombe à 700 gr. Il n'y a plus à ce moment d'albumine dans les urines.

Les œdèmes ne semblent pas sensiblement influencés par la médication. Le 12, le malade fait un brusque collapsus cardiaque et meurt.

VIII

Obs. 8 (cardio-rénale). — Mlle R..., 45 ans, couturière, entre le 18 décembre dans le service pour dyspnée et œdèmes.

La maladie débuta il y a quatre semaines par une lassitude inaccoutumée, par une dyspnée apparaissant au moindre effort et

par un léger œdème malléolaire. Il existait déjà depuis quelque temps des petits signes de brightisme : points noirs devant les yeux, vertiges, crampes dans les mollets, sensation de doigt mort. Peu à peu, les œdèmes malléolaires augmentèrent, gagnèrent les jambes puis en une semaine atteignirent les organes génitaux. La dyspnée devint alors continue, extrêmement pénible, obligeant la malade à se faire hospitaliser.

A son entrée, on est frappé par le volume des membres inférieurs infiltrés dans toute leur étendue par un œdème blanc, dur, indolore, qui garde longtemps l'empreinte du doigt. La face est pâle, les paupières légèrement bouffies ; les temporales, très apparentes, sont dures et sinueuses.

La pointe du cœur bat dans le 6^e espace intercostal. La matité cardiaque déborde à droite le sternum. On perçoit à la pointe, malgré l'arythmie qui gêne l'auscultation, un souffle systolique se propageant dans l'aisselle. Les bases pulmonaires sont mates et on entend à ce niveau des râles traduisant leur congestion passive bilatérale.

Le foie déborde de trois travers de doigt le rebord des fausses côtes ; le bord inférieur est lisse et la palpation en est douloureuse.

La T. A. est de 19-10 au Vaquez.

Les urines sont rares (500 gr.) et contiennent une notable quantité d'albumine.

On met la malade à la diète hydrique et on lui donne 90 gouttes de digitaline en cinq jours après purgation à l'eau-de-vie allemande. Sous l'influence du traitement, le cœur se régularise, mais la diurèse n'est pas influencée.

Le 26 décembre, on prescrit à Mlle R... l'association Ca-théobromine à la dose de 2 gr. par jour. Le volume des urines passe à 750 gr. par jour environ. Le 31, la diurèse atteint d'emblée 2.800 grammes puis retombe à 2.000 gr. et se maintient constamment à ce chiffre jusqu'au 13 janvier malgré la cessation du traitement le 4 janvier.

Les œdèmes ont considérablement diminué. Il ne persiste qu'un léger œdème malléolaire et la malade se sentant améliorée sort sur sa demande.

IX

Obs. 9 (cardio-rénale). — Mme H..., 48 ans, ménagère, entre le 3 septembre 1929 dans le service en pleine crise d'asystolie.

Depuis un an environ, la malade se plaignait d'essoufflement apparaissant au moindre effort et de douleurs précordiales extrêmement pénibles. Dans la quinzaine précédant son entrée, la dyspnée va en s'accroissant, obligeant la malade à cesser tout travail. Elle constate que ses jambes sont enflées le soir, gardant l'empreinte de la chaussure; la nuit, elle est fréquemment réveillée par des accès d'oppression très pénibles l'obligeant à garder sa fenêtre grande ouverte. Son état ne s'améliorant pas malgré le repos, elle se décide à entrer à l'hôpital.

Dans ses antécédents on trouve une crise de R. A. A. à l'âge de 17 ans et une nouvelle crise violente à l'âge de 34 ans qui la tient alitée durant six mois.

A son entrée, la dyspnée est intense, obligeant la malade à rester assise dans son lit. On note à l'examen un aspect un peu bouffi de la face; les paupières sont légèrement œdématiées. On constate également un œdème très marqué des jambes se continuant insensiblement sur la face postérieure des cuisses. Cet œdème est blanc, mou, dépressible, non douloureux. Le dos garde l'empreinte des plis de la chemise. Le thorax est amaigri, les côtes semblent soudées, se soulevant d'un seul bloc à l'inspiration; il y a un défaut marqué de l'augmentation thoracique à gauche. La percussion montre de ce côté une zone de matité franche remontant jusqu'à l'épine de l'omoplate. Le murmure vésiculaire est aboli à ce niveau. L'auscultation décèle en outre à droite de nombreux râles sous-crépitants prédominant surtout au niveau de la base. Une ponction pratiquée dans la zone de matité ramène un liquide citrin à réaction de Rivalta négative. L'examen de laboratoire vient confirmer l'origine mécanique de cet épanche-

ment. La pointe du cœur bat dans le 6^e espace en dedans de la ligne mammelonnaire. Le rythme très accéléré est altéré par de nombreuses extrasystoles. On perçoit à la pointe un souffle systolique se propageant dans l'aisselle. Le pouls, irrégulier, est difficile à prendre.

Le foie est ptosé, son bord supérieur affleure le 7^e espace intercostal ; son bord inférieur lisse, douloureux spontanément et à la pression déborde de trois travers de doigt le rebord des fausses côtes.

T. A. = 13- 91/2 au Vaguez.

Les urines sont rares, très colorées et albumineuses.

On met la malade à la diète et on lui fait le premier jour deux injections intraveineuses de 1/4 de milligramme d'ouabaïne qu'on répète le lendemain. On fait ensuite une ponction évacuatrice de plevre de 340 cm³ et on prescrit à la malade 20 gouttes de digitale par jour après purgation d'eau-de-vie allemande.

Sous l'influence du traitement, le cœur se régularise ; le volume des urines passe le 8 septembre à 1.500 gr., s'y maintient pendant deux jours puis tombe à 500 gr. les jours suivants. Les œdèmes ont légèrement diminué mais persistent, très importants.

Le 16, la base gauche est à nouveau mate et il semble que l'hydrothorax se soit à nouveau reformé. On refait à la malade pendant deux jours deux injection d'ouabaïne et on lui prescrit l'association Ca-théobromine à la dose de 2 gr. par jour. La diurèse atteint deux jours plus tard le taux de 2.000 gr. pendant deux jours.

A ce moment, nous avons dû nous absenter une huitaine de jours. A notre retour, les œdèmes des membres avaient considérablement diminué persistant surtout au niveau du dos du pied. La base gauche était moins mate et il était à nouveau possible de percevoir la respiration. Cependant, durant ces 8 jours, la courbe d'urine avait oscillé autour de 500 gr. Interrogeant la malade, nous avons alors appris qu'en allant à la selle elle urinait dans son bassin et que ses urines n'étaient pas conservées.

Le 10 octobre, la malade rétablie, partait pour le Vésinet.

L'analyse d'urine faite peu avant son départ montrait la disparition de l'albumine.

X

Obs. « 10 » (cardio-rénal). — M. Le B..., 54 ans, encaisseur, entre le 24 janvier dans le service avec des signes de décompensation cardiaque.

Depuis un mois environ le malade, essouffé au moindre effort se sent extrêmement fatigué. De plus l'apparition d'œdèmes, d'abord malléolaires mais ne tardant pas à atteindre les jambes rend bientôt impossible l'exercice de sa profession et l'oblige à se faire hospitaliser.

Dans ses antécédents, le malade présente une spécificité ancienne dont le traitement insuffisant n'a pas empêché l'apparition de troubles de la série tabétique : abolition des réflexes tendineux et cutanés, douleurs fulgurantes, signe d'Argyll.

A l'examen, la dyspnée est vive, la face extrêmement cyanosée, les veines du cou dilatées. Les membres inférieurs sont le siège d'un œdème volumineux infiltrant également le scrotum et la paroi abdominale.

La pointe du cœur bat dans le 6^e espace. La matité de l'aire cardiaque est augmentée et déborde à droite le sternum. A l'auscultation le rythme est altéré par de nombreuses extrasystoles. On perçoit à la base un double souffle aortique intense.

Les champs pulmonaires sont mats et l'auscultation décèle dans toute leur étendue l'existence de nombreux râles humides.

Le foie est gros et douloureux.

T.A. de 15,7 1/2 au Vaquez.

Urines rares (500 gr.) albumineuses.

On met le malade à la diète hydrique et on lui prescrit 90 gouttes de digitaline en 5 jours. La diurèse n'est pas influencée. Le 3 mars on prescrit 1 gr. 50 de théobromine par jour pendant 4 jours. La courbe d'urines présente le lendemain un clocher à 1.500 mais retombe au bout de 2 jours à 700. Le 10, les œdèmes

persistant aussi volumineux, on prescrit au malade 2 grammes de l'association Ca théobromine. Deux jours plus tard, la diurèse atteint 2.000 gr., se maintient à ce taux durant 6 jours. On arrête le 18 février la médication. Et on laisse le malade au repos. Les œdèmes semblent avoir diminué de volume mais sont encore importants. La semaine suivante, le cœur, malgré la prescription de digitale, donne à nouveau des signes de défaillance et le malade meurt brusquement.

XI

Obs. 11 (cardio-rénale). — Mme F..., 51 ans, ménagère, entre le 5 novembre dans le service pour une albuminurie et des œdèmes des membres inférieurs. Les œdèmes sont apparus au début, précédés par une dyspnée et une asthénie croissante.

Pas d'antécédents pathologiques bien nets. Wassermann négatif. A son entrée, elle présente un œdème blanc indolore, infiltrant les deux jambes jusqu'au dessus du genou. La dyspnée est vive. L'examen du thorax révèle l'existence d'un hydrothorax gauche. La ponction pratiquée ramène un liquide citrin à réaction de Rivalta négative ; l'examen cytologique vient confirmer l'origine mécanique de cet épanchement.

Pas de lésions orificielles au cœur mais un bruit de galop.

T.A. de 16-10 au Vaquez.

Les urines renferment une notable quantité d'albumine (1 gr. 50 au tube d'Esbach).

La malade est mise au régime lacté et on lui prescrit l'association Ca-théobromine à la dose de 1 gr. de chaque pendant 6 jours. Le volume des urines de 500 grammes à l'entrée passe le surlendemain à 2.500 grammes, se maintient aux environs de ce chiffre pendant 2 jours. La malade ayant fait une poussée thermique, la diurèse tombe à 750 grammes pour augmenter le lendemain à 2.000 gr. A ce moment les œdèmes ont complètement disparu et la diurèse baisse à 1.000 gr. Le traitement est continué mais la quantité d'urines émises reste de 1.000 gr. par jour environ.

Il ne persiste dans les urines que quelques traces d'albumine.

CHAPITRE V

Dans la prescription de l'association Ca-théobromine interviennent les mêmes conditions que dans la prescription de la théobromine isolément. Il faudra tout d'abord « préparer le terrain » et on commencera par mettre le malade au repos et au régime lacté, ou mieux, s'il s'agit d'œdèmes considérables ou que le taux de l'albumine soit élevée, à l'eau lactosée à la dose de 0 gr. 50 par litre.

Dans les cas les plus graves, on attendra avant de commencer le traitement que les phénomènes aigus (dyspnée et arythmie chez les cardiaques, albuminurie massive chez les cardio-rénaux) aient disparu. On veillera par la suite à ne faire entrer dans l'alimentation du malade que le minimum de chlorure de sodium. Nous insistons particulièrement sur ces prescriptions diététiques qui sont, ainsi que nous l'avons dit plusieurs fois, de la plus haute importance.

Il faudra également dans la préparation du malade régulariser tout d'abord le cœur par une cure digitale dans les cas où il donne des signes de défaillance (œdème des bases, gros foie, bruit de galop, etc.). C'est là, dans ces cas, la condition même à toute diurèse. De plus cette association avec la digitaline con-

tribue à augmenter l'excrétion, ce dernier médicament ayant lui-même indirectement une puissante action diurétique en contribuant à éliminer la part des œdèmes qui revient à la défaillance cardiaque.

Voyons maintenant, après avoir précisé les conditions d'action du médicament, les résultats que nous avons obtenu.

Chez les cardiaques d'une part, les cardio-rénaux de l'autre, ces résultats ne nous ont pas paru identiques, l'action diurétique de l'association Ca-théobromine ne se manifestant dans l'un et l'autre cas ni au bout du même temps ni sous la même forme.

Chez les cardiaques, la diurèse est rapide, survenant en général le lendemain de la prescription médicamenteuse ; elle atteint rapidement son maximum mais est par contre moins prolongée chez les cardio-rénaux.

Dans ce dernier cas, l'apparition des phénomènes diurétiques est retardée de quelques jours ; l'augmentation du volume des urines est moins considérable, mais la courbe des urines est plus constante, l'action plus prolongée.

C'est ce qui paraît le plus marquant à l'examen des courbes que nous avons publiées (observations N^{os} 1 et 5) et qui nous ont paru les plus caractéristiques.

Mais ce qui nous a le plus frappé au cours de notre étude est le fait que dans trois cas (N^{os} 5, 6 et 10) dont un (N^o 10) de néphrite avancée ayant entraîné la mort, nous avons obtenu des effets diurétiques alors que l'administration de théobromine restait inopérante.

Dans un autre cas grave (obs. N° 7), nous avons également obtenu une augmentation de la diurèse après épuisement de l'action de la théobromine.

Il semble donc que si sur les œdèmes cardiaques la théobromine paraît avoir des effets sensiblement constants, il y a des cas chez les cardio-rénaux où elle n'agit pas et que, dans ce cas, elle acquiert un pouvoir plus considérable sous forme associée.

Il nous a paru que cette influence est due à l'association avec le Ca, mais on peut envisager d'autres hypothèses : la théobromine étant en partie solubilisée par le salicylate de chaux peut devenir ainsi plus active. Il pourrait même se former *in vivo* un sel de théobromine dans le genre de la diurétine. Peut-être enfin le simple fait d'associer ces médicaments intervient-il ? Burgi et Roch, de Genève, Maurel, en France, étudiant la question, ont formulé une loi : « les effets totaux de médicaments ayant le même point d'action ne sont que la somme des effets qu'aurait produit chacun d'eux séparément ; s'il s'agit de médicaments à points d'action différents, les effets totaux dépassent cette somme ». En vertu de cette loi, deux diurétiques salins additionnent simplement leurs effets ; de même deux diurétiques xanthiques. Mais un diurétique xanthique et un salin s'exaltent mutuellement : l'action Ca-théobromine nous semble relever de ce cas.

Pour établir la valeur d'une médication, il ne suffit pas de se borner à en constater les résultats favorables ; encore ne faut-il pas qu'ils soient obtenus au prix d'un effet nocif.

On pourrait discuter le fait de prescrire le Ca sous forme de salicylate et se demander si l'acide salicylique n'aurait pas une action irritante sur l'estomac et le rein. Il ne semble pas qu'aux doses modérées que nous avons employé (1 gr. à 1 gr. 50), ces phénomènes apparaissent et nos malades n'ont jamais attiré notre attention sur ce point. L'action de l'acide salicylique sur le rein a été étudiée : elle ne paraît pas déterminer de lésions de l'épithélium, et Blanchier, tuant des chiens par de fortes doses d'acide salicylique, n'a jamais trouvé de lésions histologiques rénales.

De plus, réduisant grâce à l'association les doses de théobromine, nous diminuons ainsi une cause d'irritation rénale et c'est là un des avantages de la méthode.

Quoi qu'il en soit, nous n'avons pas observé la réapparition ou l'augmentation de l'albumine au cours du traitement. L'albuminurie peut décroître, évidemment sous l'influence du régime, même au cours du traitement.

CHAPITRE VI

Nous terminerons notre étude en rapportant un cas d'intolérance à l'égard de la théobromine que nous avons pu observer au cours d'un remplacement médical. L'emploi, dans ce cas, de théobromine associée, ne provoqua pas la réapparition de ces phénomènes.

Les accidents dûs à la théobromine sont plus fréquents qu'on ne le pense ; mais souvent, peu graves, ils passent inaperçus. Huchard, le premier, attira l'attention sur ces faits, et, étudiant cette action toxique, montra que les troubles qu'elle provoque sont de deux ordres : d'une part, des accidents gastriques, se traduisant par des vomissements alimentaires répétés ; de l'autre, par des troubles nerveux sous forme d'une céphalée spéciale qu'il nomme céphalée en casque. Enfin, dans certains cas, les troubles gastriques et nerveux se mêlent.

Si ces accidents, en somme peu graves, se bornaient là, on pourrait continuer la médication dans les cas urgents ; mais corrélativement, la diurèse a tendance à baisser et à la suite d'une médication prolongée, on peut voir survenir l'oligurie.

XII

Obs. 12. — Mme F..., 52 ans, ancienne rhumatisante, vient consulter le 2 août pour un œdème des membres inférieurs apparu une huitaine de jours auparavant, et pour une dyspnée survenant au moindre effort.

L'auscultation du cœur fait entendre un rythme normal et un souffle d'insuffisance mitrale se propageant dans l'aisselle.

Le foie ne semble ni augmenté de volume, ni douloureux.

Les poumons sont normaux.

T.A. 12 1/2-8 au Vaquez.

Les urines contiennent des traces d'albumine.

Nous mettons la malade au repos, au régime lacté et nous lui prescrivons 1 gr. 50 de théobromine par jour.

Le 4, la malade se plaint de vertiges et d'une violente céphalée en casque apparue la veille au soir et ayant duré toute la nuit. Il n'y a pas eu de vomissements ; la diurèse n'a pas été influencée.

Nous arrêtons la médication ; la céphalée disparaît dans le courant de la journée.

Le 6, nous essayons l'association Ca-théobromine. Le lendemain la malade n'accuse aucun trouble ; le surlendemain, la diurèse atteint 2.000 gr.

La médication est alors continuée sans incident jusqu'à la disparition des œdèmes.

Sans vouloir trouver d'explication à ces faits, nous nous bornerons à les constater.

CONCLUSIONS

1° Le cal. est un diurétique récemment introduit en thérapeutique. Très intéressant par les résultats qu'on en obtient et par son mode d'action spécial, il est d'emploi difficile en pratique du fait des doses considérables qu'il est souvent nécessaire d'utiliser. Aussi a-t-on parfois intérêt à l'associer à la théobromine, ce qui permet d'en réduire les doses.

2° Cette association Ca-théobromine trouve surtout ses indications dans le traitement des œdèmes des cardiaques et cardio-rénaux.

Chez les cardiaques, la théobromine seule et associée donne des résultats sensiblement égaux. Il y a cependant intérêt à la prescrire en association avec le Ca, car, sous cette forme, des doses moindres de théobromine suffisent pour obtenir des résultats équivalents.

Chez les cardio-rénaux, par contre, l'association Ca-théobromine trouve une indication très nette. On peut même parfois obtenir ainsi des effets diurétiques là où l'emploi de la théobromine a échoué.

3° Dans un cas, nous avons vu survenir des accidents d'intolérance à l'égard de la théobromine qui, à l'emploi de la forme associée, ne se sont pas renouvelés.

Vu le Doyen :

ROGER

Vu le Président :

LOEPER

Vu le permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

FORGES et PRIMAN. *Ueber den Einfluss des calciums auf die diurèse.* (Zeitschr. f. exper. Path. u. Pharm. 1908.)

IMBERT et BONNAMOUR. *De l'action du chlorure de Ca et de divers chlorures sur l'élimination urinaire.* (Journal de Physio. et de Patho. générales. XII, 86, 1910.)

VITRY. *L'action diurétique du CaCl².* (XII^e Congrès français de médecine. Lyon, 1911.)

HUELSE. *Ueber den einflussder Kalksalze auf Hydrops und Nephritis.* (Centrale. f. innere Medizin 1920.)

LÉON BLUM. *Les diurétiques intersticiels. La diurèse par déplacements d'ions.* (Comptes rendus des séances de l'Acad. des sciences, 24 déc. 1921.)

BLUM, AUBEL, HAUSKNECHT. *Action diurétique des sels de Ca. du chlorure de sodium et du chlorure de potassium dans les néphrites hydropigènes.* (Bull. et Mém. de la Soc. médic. des Hôpitaux, 29 juillet 1921 et comptes rendus de la Soc. de Biologie, 10 juin 1921.)

R. HAUSKNECHT. *Recherches sur l'antagonisme entre les sels de sodium et de potassium dans les phénomènes d'hydratation.* (Comptes rendus des séances de la Soc. de Biologie du 6 avr. 22.)

BLUM, AUBEL, HANSKNECHT. *Action diurétique des sels de Ca. Mécanisme de cette action.* (Comptes rendus de la Soc. de Biol., 10 nov. 1921 et Bull. et Mém. de la Soc. médic. des Hôpitaux, 3 février 1922.)

BLUM et SCHWAB. *L'action du Ca Cl² dans les hydropisies cardiaques. Les dangers de l'administration prolongée de fortes doses de ce sel.* (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux, 3 février 1922.)

DANIELOPOLU, DRAGANESCO et COPOCEANU. *Les sels de Ca dans l'asystolie*. (Presse médicale, 13 mai 1922.)

BLUM et OLAF BANG. *L'action diurétique des sels de Ca dans l'ascite de la cirrhose du foie*. (Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux, 3 février 1922.)

BLUM. *Traitement des affections inflammatoires des séreuses par le Ca cl²*. (Presse médic., n° 21, 1922.)

BLUM, AUBEL, HAUSKNECHT. *Modifications de la composition du sang après ingestion de chlorure de Ca*. (Comptes rendus des séances de la Soc. de Biologie, 9 décembre 1921.)

R. LÉVY. *Sur la teneur en chlore du sang et des liquides interstitiels après administration du Ca cl²*. (Comptes rendus des séances de la Soc. de Biologie, 7 avril 1922.)

L. LÉVY. *Sur l'influence du Ca cl² et du Na cl sur la concentration du sang*. (Comptes rendus des séances de la Soc. de Biologie, 7 avril 1922.)

LOEWENBERG. *L'action cardiotonique et l'action diurétique du Ca cl²*. (Annales de méd., 1913.)

LOEPER et DURON. *Le facteur extra-rénal dans la diurèse par les composés mercuriels organiques*. (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux du 8 juillet 1929.)

DURON. *Thèse*. Paris, juillet 1929.

LIGI. *Thèse*, Paris, 1927.

SENS. *Thèse*, Paris, 1927.

HUCHARD. Bull. Soc. de Thérapeutique. Paris, 1896, p. 45. — Bull. général de Thérapeutique. Paris, 1900, p. 765. — *Accidents toxiques produits par la théobromine*. (Journal des praticiens 1889 et 1903.)

HUCHARD et FIESSINGER. (Revue générale de Clinique et de Thérap., 1909, p. 634.)

LE GALLEN. *La Théobromine*. Thèse, Bordeaux, 1912.

RADENAC. *Etude de l'action diurétique de l'allylthéobromine et des modifications histologiques qu'elle imprime au parenchyme rénal*. (Thèse, Bordeaux, 1922.)

PAGNIEZ. *Quelques agents diurétiques*. (Presse médic., 17 fév. 1926.)

A. PIC. *Les médicaments diurétiques.* (Presse médic., 17 fév. juillet 1922.)

VIOLLE et LABBÉ. *Métabolisme de l'eau. Œdèmes.* (Masson, 1927.)

ROCH. *Des synergies médicamenteuses et de leur utilisation en clinique.* (Semaine médic., 1^{er} sept. 1909.)

MAUREL. *Le synergisme dans le domaine expérimental. L'antagonisme dans le domaine expérimental.* (C. R. de la Soc. de Biol., Paris, 1910.)

